



## EDITORIAL

## Baixa taxa de gastroproteção em doentes de risco sob terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides



## Low rate of gastroprotection in patients at risk under treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs

Gilberto Couto

*Centro de Gastrenterologia e Endoscopia Digestiva, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal*

Diversos estudos têm demonstrado um risco acrescido de complicações gastrintestinais em doentes sob terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), com uma mortalidade associada não negligenciável: entre 15-44 óbitos por 100.000 consumidores de AINE por ano<sup>1-3</sup>. Este é um problema sério de saúde pública, dada a dimensão do consumo de AINE no mundo ocidental.

A maior parte das complicações gastrintestinais têm sido as erosões e as úlceras gastroduodenais complicadas, sobretudo com hemorragia. Desde há vários anos existe evidência suficiente, transposta para as muitas recomendações publicadas, que há grupos de risco específicos e medidas profiláticas eficazes para minimizar este problema<sup>4</sup>. A história de úlcera péptica complicada e/ou a presença de mais do que 2 dos fatores de risco seguintes, colocam o indivíduo num grupo de alto risco (no grupo de moderado risco se apenas um ou 2 dos fatores estão presentes): idade superior a 65 anos, doses altas de AINE, antecedentes de úlcera péptica não complicada e uso concomitante de aspirina (mesmo em baixas doses), corticoides ou anticoagulantes<sup>4</sup>. Nestes grupos de doentes, com risco alto e moderado, é custo-eficaz e está recomendada a gastroproteção.

Logicamente, antes de mais, devemos usar criteriosamente os AINE, sobretudo em doentes de risco. Existe a alternativa dos coxibes aos AINE «tradicionais», algo restrita, se considerarmos o risco cardiovascular relativo numa

população idosa, muitas vezes já sob terapêutica com aspirina (que reduz o efeito profilático gastrintestinal dos coxibes) e sem o alívio da dispepsia que se pode conseguir com os inibidores da bomba de prótons (IBP)<sup>5</sup>. Isto não obstante o recente interesse que a utilização dos coxibes tem adquirido numa eventual estratégia de proteção gastrintestinal mais abrangente<sup>6</sup>.

Por outro lado, devemos testar e tratar o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), em particular nos doentes que vão começar AINE cronicamente<sup>7</sup>. Mas a coprescrição de IBP tem sido a medida profilática melhor documentada e é a que possui melhores eficácia e segurança, sendo por isso a preferida<sup>8</sup>. Os efeitos adversos do misoprostol têm-no tornado de utilização proibitiva (apesar da evidência de eficácia) e os antagonistas dos recetores H2 da histamina (ARH2) não têm evidência suficiente que suporte a sua recomendação<sup>4,8</sup>.

Neste número do GE, Areia et al.<sup>9</sup> apresentam-nos os resultados de um inquérito realizado a 300 médicos de medicina geral e familiar (MGF), sobre o que eles nos dizem serem os seus hábitos de gastroproteção. Apenas 40% dos doentes tratados com AINE, estimam os clínicos, estariam sob gastroproteção (apropriadamente ou não). E, ao identificar os fatores de risco que os levam a gastroproteger os seus doentes, 82% dos doentes com úlcera péptica complicada estariam sob profilaxia contra apenas 51% dos doentes com mais de 65 anos. Se se incluisse apenas um fator de risco, e no cômputo geral, 47,3% dos doentes estariam sob gastroproteção. Apesar de conscientes da toxicidade gastrintestinal dos AINE, concluem os autores, a estimativa da magnitude do risco que fazem os médicos de MGF parece

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2012.11.004>

Correio eletrónico: [gcouto@hospitaldaluz.pt](mailto:gcouto@hospitaldaluz.pt)

inadequada, «uma vez que não planeiam prescrever proteção gastrointestinal em mais da metade dos casos necessários».

O estudo é bem-vindo e os seus resultados encontram-se em linha com a maioria da literatura nacional e internacional publicada sobre o assunto: apenas 10-40% dos doentes em risco estão a fazer profilaxia, como os autores sublinham na discussão. Mesmo em países do norte da Europa as taxas de gastroproteção têm crescido, mas ainda não ultrapassavam os 40-50% num estudo de Valkhoff et al.<sup>10</sup>. Só recentemente, em Espanha, é que surgiram os primeiros resultados animadores a este respeito, com taxas de gastroproteção de 76-90%<sup>11,12</sup>.

Por outro lado, o estudo levanta outras questões preocupantes, de que destaque 3, reveladoras do desconhecimento dos médicos de MGF sobre este tema. A primeira refere-se ao facto de se considerar a hemorragia digestiva alta um evento muito raro ou pouco importante. Apesar da sua incidência estar a decrescer, a hemorragia digestiva alta ainda se associa a mais de 10% de mortalidade em algumas séries, sobretudo e precisamente em idosos sob AINE<sup>13</sup>.

A segunda diz respeito ao facto de sensivelmente 2/3 dos colegas não considerarem nem o *H. pylori* nem a aspirina (independentemente) como fatores de risco gastrointestinal importantes, que são. Só para mencionar a aspirina, mesmo em baixas doses e isoladamente, a sua utilização comporta um risco relativo de hemorragia digestiva alta de 3,6<sup>14</sup> sendo hoje unânime que doentes de risco devam ser gastroprotegidos<sup>4,8</sup>.

Em terceiro e último lugar, temos a questão dos ARH2. Cerca de 50% dos médicos de MGF usam-nos (*sometimes, often e always*) como estratégia de gastroproteção, sabendo-se, no entanto, que não há evidência científica que o apoie, nem qualquer recomendação, apesar da recente norma da DGS, referida pelos autores, persistir nesse erro. Num desenvolvimento recente sobre esta questão, o estudo FAMOUS<sup>15</sup> demonstrou que a famotidina 40 mg/d era mais eficaz que o placebo na prevenção de lesões endoscópicas em doentes sob aspirina em baixas doses, independentemente do risco gastrointestinal. Num estudo de Ng et al.<sup>16</sup>, no entanto, cedo se demonstrou que, especificamente em doentes com história de úlcera péptica, sob aspirina em baixas doses, a ocorrência de hemorragia digestiva foi de 7,7% no grupo de doentes sob famotidina 80 mg/d, contra 0% no grupo de doentes sob pantoprazol 20 mg/d. Mas continua a haver interesse na investigação da gastroproteção com ARH2 em altas doses, como os estudos REDUCE o atestam<sup>17</sup>.

O estudo de Areia et al. tem, por fim, algumas limitações, algumas delas referidas pelos autores. Trata-se de um inquérito, com cerca de 70% de recusas, o que poderá indiciar um enviesamento a favor da participação dos colegas que se sentiam melhor informados e, desde logo, a uma sobrestimação da taxa de gastroproteção. Este facto agrava-se por ser um estudo de opinião, não sequer de análise de quaisquer dados clínicos objetivos, que pode diferir muito da prática clínica. Outra limitação importante refere-se à possível sugestão das respostas pela metodologia usada: ainda que de início lhes fosse permitido enunciar espontaneamente os fatores de risco, os colegas foram depois interrogados sobre os fatores de risco que não haviam mencionado (o que parece explicar as elevadas percentagens de identificação de fatores de risco na tabela v).

Estas limitações podem explicar, por exemplo, porque quase 60% dos doentes que acabaram sendo submetidos a gastroproteção tinham sintomas dispépticos, uma percentagem muito mais alta do que a habitual: pode ser que se estivesse, então, a usar o IBP para tratar a dispepsia e não com intuito profilático.

Concluindo, a taxa de gastroproteção em Portugal poderá ser bem menor que os 50% referidos neste estudo. Que devemos fazer então para gastroproteger mais e melhor os nossos doentes? É preciso formar continuamente os clínicos, todos. E esta responsabilidade cabe, antes de mais, aos próprios e às instituições empenhadas no ensino médico continuado, que devem colaborar mais estreitamente entre si no sentido de implementar e divulgar agressivamente as melhores práticas clínicas. Deve sublinhar-se que a gastroproteção é custo-eficaz nos grupos de risco; sobretudo quando os IBP são já de mais fácil acesso e o risco-benefício da sua utilização é ainda largamente favorável. Esta informação deve chegar, também, ao grande público, pois muitos indivíduos automedicam-se com AINE e aspirina, que estão facilmente disponíveis como OTC. Por fim, uma das medidas úteis para os doentes em risco, seria o recurso a associações medicamentosas de AINE ou aspirina e IBP, para garantir a adesão dos doentes e em consequência a sua adequada proteção.

## Conflito de interesses

Antigo consultor gastrenterologista da AstraZeneca e antigo membro do conselho consultivo da Pfizer.

## Bibliografia

1. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1685-93.
2. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:283-91.
3. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol*. 1999;26:18-24.
4. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728-38.
5. Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: A meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:e27-36, 448.
6. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): A randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-64.
8. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2890-2907.
9. Areia M, Dias Pereira A, Banhudo A, Coutinho G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection gap among family physicians: results from a survey. *GE – J Port Gastrenterol*.

10. Valkhoff VE, van Soest EM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Time-trends in gastroprotection with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1218–28.
11. Lanas A, Plazas MA, Gimeno E, Muñoz-Tudurí M. Gastroprotection in NSAID and low-dose aspirin users: A cross-sectional study in primary care. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:1–7.
12. Lanas A, Muñoz M, Caballero Correa M, Martínez Jiménez P. Analysis of differences between indication and prescription of gastroprotection in patients with risk factors treated with nonsteroidal anti-inflammatory agents: The GAP study. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:80–91.
13. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: Did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1494–9.
14. Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: Relevance and management in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:45–54.
15. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:119–25.
16. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology.* 2010;138:82–8.
17. Laine L, Kivitz AJ, Bello AE, Grahn AY, Schiff MH, Taha AS. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:379–86.